

Attorney Docket: 148/50899

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: BERND SUNDERMANN ET AL

Serial No.: TO BE ASSIGNED

Filed: February 11, 2002

Title: SUBSTITUTED 2-DIALKYLAMINOALKYLBIPHENYL  
DERIVATIVES



CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

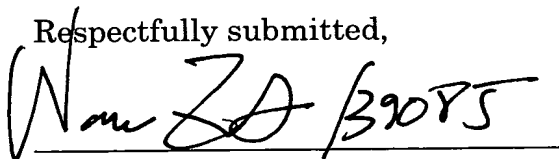
February 11, 2002

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 199 37 537.2,  
filed in Federal Republic of Germany on August 9, 1999, is hereby requested and  
the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original  
foreign application.

Respectfully submitted,

  
J. D. Evans  
to Registration No. 26,269

CROWELL & MORING, LLP  
Intellectual Property Group  
P.O. Box 14300  
Washington, DC 20044-4300  
Telephone No.: (202) 624-2500  
Facsimile No.: (202) 628-8844  
JDE:KL:ast:tlm  
(CAM #: 29310.085)

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



J1000 U.S. PTO  
10/071229  
02/11/02

## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 199 37 537.2

**Anmeldetag:** 09. August 1999

**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH,  
Aachen/DE

**Bezeichnung:** Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate

**IPC:** C 07 C 211/29

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

München, den 08. Juni 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wehner

## Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.

Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

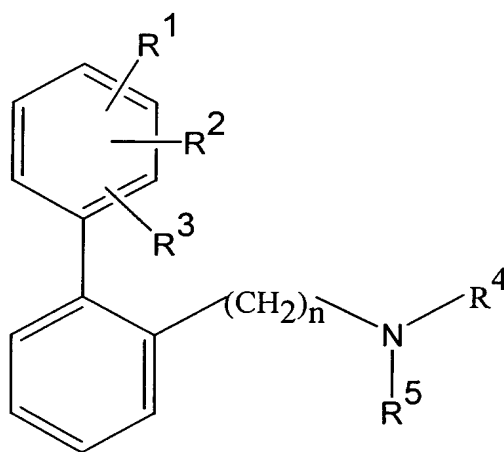
Klassische Opioide wie z.B. Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation, Sucht, Abhängigkeit und Toleranzentwicklung limitiert. Sie können daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen wie z.B. speziellen Verordnungsvorschriften über einen längeren Zeitraum oder in höheren Dosierungen gegeben werden (Goodman, Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Pergamon Press, New York 1990). Außerdem zeigen sie bei einigen Schmerzzuständen, insbesondere bei neuropathischen Schmerzen, eine geringere Wirksamkeit.

Eine der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe besteht in dem zur Verfügung stellen von analgetisch wirksamen Substanzen, die sich zur Schmerztherapie eignen. Darüber hinaus sollten diese Substanzen möglichst wenig Nebenwirkungen der Opioid-Analgetika wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit, Atemdepression oder Obstipation aufweisen. Weitere Aufgaben

bestanden darin, Wirkstoffe zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie zur Verfügung zu stellen.

Erfindungsgemäß wird dies durch das zur Verfügung stellen von neuen substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivaten erreicht, die sich zur Behandlung von inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie eignen und die außerdem eine ausgeprägte analgetische Wirkung aufweisen

Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivate der allgemeinen Formel I,



worin

$n = 1$  oder  $2$  ist,

die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , gleich oder verschieden, für H, F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ , CHO,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{R}^7$ , einen  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Acetyl, einen Acetamidyl-, einen Benzoyl- oder für einen über eine  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen

oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen jeweils die Gruppe  $\text{OCH}_2\text{O}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}=\text{CHO}$ ,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}$  oder  $\text{CH}=\text{CHNH}$  bedeuten,

die Reste  $R^4$ ,  $R^5$ , gleich oder verschieden, für H oder für einen  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, vorzugsweise für einen  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-Rest stehen,

die Reste  $R^6$ ,  $R^7$ , gleich oder verschieden, für H, einen  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-, vorzugsweise einen  $\text{C}_{1-3}$ -Alkyl-, einen Aryl- oder für einen über eine  $\text{C}_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen, vorzugsweise für einen über eine  $\text{C}_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

in Form ihrer Basen und/oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, wobei die Verbindungen

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd,

Biphenyl-2-ylmethyl dimethylamin,

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-ol, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

(2',3'-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Hydrobromid,

(4'-Methylbiphenyl-2-ylmethyl)-dimethylamin,

(2'-Methylbiphenyl-2-ylmethyl)-dimethylamin,

4-Chlor-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbonitril,

(2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-yl)methanol,

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2,3-diol, sowie das entsprechende Hydrobromid,

[2-(3',4'-Dimethoxybiphenyl-2-yl)ethyl]-dimethylamin, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

[2-(2',3'-Dimethoxy-6'-methylbiphenyl-2-yl)ethyl]-dimethylamin, sowie das entsprechende Hydrobromid,

und

Biphenyl-2-ylethyldimethylamin

ausgenommen sind.

Unter Alkyl-Resten werden auch mindestens einfach, vorzugsweise mit Halogen und/oder einer Hydroxy-Gruppe, besonders bevorzugt mit Fluor und/oder einer Hydroxygruppe substituierte Kohlenwasserstoffe verstanden. Enthalten diese mehr als einen Substituenten, so können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Alkyl-Reste Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

Unter einem Aryl-Rest werden auch mindestens einfach mit einem OH-, einem Halogen-, vorzugsweise F- und/oder Cl-, einem CF<sub>3</sub>-, einem C<sub>1-6</sub>-Alkyl-, einem C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-, einem C<sub>1-7</sub>-Cycloalkoxy-, einem C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-, einem C<sub>2-6</sub>-Alkylen- oder Phenyl-Rest substituierte Phenyle oder Naphtyl-Reste verstanden. Die Phenylreste können auch mit weiteren Ringen kondensiert sein.

Besonders bevorzugt sind folgende substituierte 2-Dimethylaminoalkyl-biphenyl-Derivate:

(3'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4'-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

(2'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Chlor-4'-fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin und das entsprechende Hydrochlorid

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Difluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-carbaldehyd und das entsprechende Hydrochlorid

Biphenyl-2-ylmethyldimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3',4'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3',5'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-(4'-nitro-3'-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)-amin und das entsprechende Hydrochlorid

(3',4'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid



(4'-Fluor-3'-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethyl-amin und das entsprechende Hydrochlorid

(4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

*N*-(2'-Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Isopropoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende und das entsprechende Hydrochlorid

2'-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

4-Chlor-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(1*H*-Indol-5-yl)benzyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4'-Methansulfonylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2',4'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2',3'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylbenzyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

1-[2'-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-yl]ethanon und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(3',4'-Dimethoxybiphenyl-2-ylethyl)]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(3'-Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

4-Chlor-2'-(2-dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-(3'-nitrobiphenyl-2-ylmethyl)amin und das entsprechende Hydrochlorid

4-Amino-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Dihydrochlorid

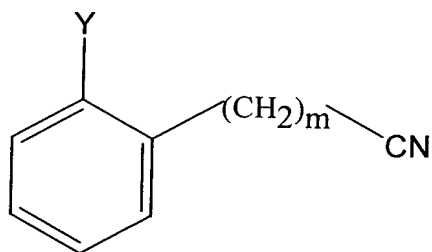
(3',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2',5'-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-ylamin und das entsprechende Dihydrochlorid

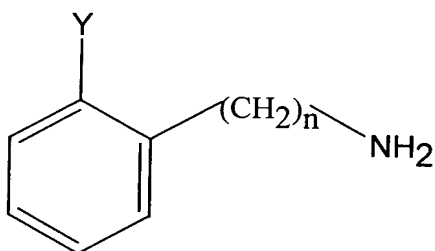
N-(2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-yl)acetamid und das entsprechende Hydrochlorid.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivaten der allgemeinen Formel I, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin Y = Cl, Br oder I und m = 0 oder 1 bedeuten,



II

in Lösung mit einem Reduktionsmittel, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid und/oder Diisobutylaluminiumhydrid, zu Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin n = 1 oder 2 bedeutet, reduziert

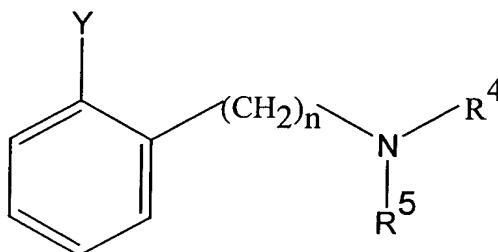


III

und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Ameisensäure und/oder Natriumborhydrid

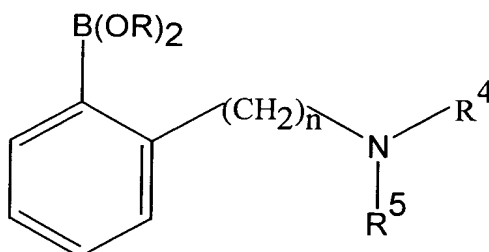
mit aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Aldehyden zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umgesetzt,



IV

worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, und nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert.

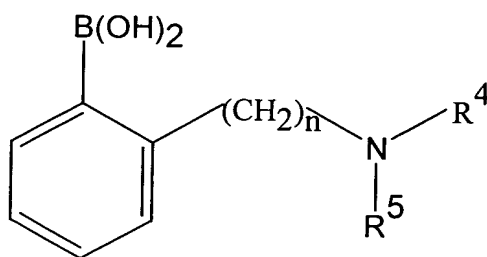
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV werden durch Halogen-Metallaustausch, vorzugsweise mit Magnesium und/oder Butyllithium und anschließender Reaktion mit einem Borsäureester, vorzugsweise einem Trialkylborat, besonders bevorzugt mit einem Trimethylborat bei Temperaturen  $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu Verbindungen der allgemeinen Formel V, worin R einen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Rest bedeutet, umgesetzt,



V

und nach üblichen Methoden isoliert und gereinigt.

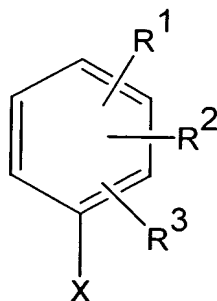
Die Verbindungen der allgemeinen Formel V können mit wäßrigen Säuren, vorzugsweise Salzsäure, zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI umgesetzt,



VI

und nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert werden.

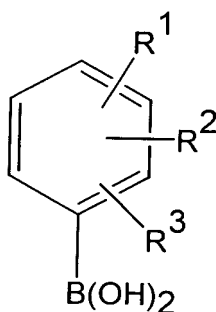
Die Verbindungen der allgemeinen Formel V oder VI werden in einer Übergangsmetall-katalysierten Reaktion, vorzugsweise in einer durch Palladium(0)-Verbindungen oder durch Palladium(II)-Salze, besonders bevorzugt durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Bis(dibenzylidenaceton)palladium, elementares Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)chlorid und/oder Palladium(II)acetat katalysierten Reaktion in einem aliphatischen Ether, vorzugsweise 1,4-Dioxan und Tetrahydrofuran oder einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Toluol oder Hexan, einem Alkohol, vorzugsweise Ethanol oder Isopropanol, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Chloroform oder Dichlormethan in Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII



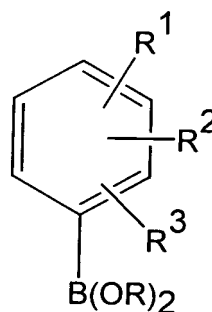
VII,

worin  $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$  oder  $\text{OSO}_2\text{CpF}(2p+1)$  bedeutet und die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt und nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert.

Alternativ dazu werden die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII oder IX



VIII



IX,

worin  $R^1$  bis  $R^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben, in einer Übergangsmetall-katalysierten Reaktion, vorzugsweise in einer durch Palladium(0)-Verbindungen oder durch Palladium(II)-Salze, besonders bevorzugt durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Bis(dibenzylidenaceton)palladium, elementares Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)chlorid und/oder Palladium(II)acetat katalysierten Reaktion in einem aliphatischen Ether, vorzugsweise 1,4-Dioxan und Tetrahydrofuran oder einem Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Toluol oder Hexan, einem Alkohol, vorzugsweise Ethanol oder Isopropanol, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Chloroform oder Dichlormethan in Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C mit Verbindungen der allgemeinen Formel III oder IV zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt und nach den üblichen Methoden gereinigt und isoliert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich mit physiologisch verträglichen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure und/oder Asparaginsäure, in der an sich bekannten Weise in ihre Salze überführen. Vorzugsweise wird die Salzbildung in einem Lösungsmittel, beispielsweise Diethylether, Diisopropylether, Essigsäurealkylester, Aceton und/oder 2-Butanon durchgeführt. Zur Herstellung der Hydrochloride eignet sich darüber hinaus Trimethylchlorsilan in wäßriger Lösung.

Die erfindungsgemäßen substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und stellen daher geeignete pharmazeutische Wirkstoffe dar.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel, die als Wirkstoff wenigstens ein substituiertes 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivat der allgemeinen Formel I in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls weitere Wirk- und Hilfsstoffe enthalten.

Vorzugsweise werden die Arzneimittel zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie eingesetzt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von wenigstens einem substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivat der allgemeinen Formel I in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und

allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie.

Zur Zubereitung entsprechender pharmazeutischer Formulierungen werden neben mindestens einem substituierten 2-Dimethylaminoalkylbiphenyl-Derivat der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel eingesetzt. Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I verzögert freisetzen.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 5 bis 500 mg/kg wenigstens eines 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I appliziert.



## Beispiele

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, schränken aber den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Angabe Ether bedeutet Diethylether.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

Die dünnschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse der Laufmittel für alle chromatographischen Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

Vol.% bedeutet Volumenprozent und m% bedeutet Massenprozent.

Beispiel 1:

(3'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1. Stufe

3-Methoxybenzolboronsäure

41,3 g (220 mmol) 3-Bromanisol wurden in 880 ml Tetrahydrofuran gelöst und in einem Kältebad (Ethanol/Trockeneis) auf  $-70^{\circ}\text{C}$  gekühlt. 160 ml (250 mmol) Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) wurden unter Stickstoff so zugetropft, daß die Temperatur nicht über  $-60^{\circ}\text{C}$  stieg. Nach 1,5 Stunden Rühren bei  $-70^{\circ}\text{C}$  wurden 75 ml (660 mmol) Trimethylborat ebenfalls so zugetropft, daß die Temperatur nicht über  $-60^{\circ}\text{C}$  stieg. Nach einer weiteren Stunde Rühren in der Kälte wurde innerhalb von zwei Stunden auf  $25^{\circ}\text{C}$  erwärmt, 720 ml Salzsäure (1 M) zugegeben und 15 Stunden bei  $25^{\circ}\text{C}$  gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz dreimal mit je 300 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit je 100 ml Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500-10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 30,8 g 3-Methoxybenzolboronsäure (92,1 % der Theorie) erhalten.

2. Stufe

(2-Brombenzyl)dimethylamin

25,1 g (113 mmol) 2-Brombenzylamin-Hydrochlorid wurden in 26 ml (678 mmol) Ameisensäure und 52 ml (678 mmol) Formaldehydlösung (36 m% in Wasser) gelöst und unter Rühren für 6 Stunden auf  $95^{\circ}\text{C}$  erhitzt.

Anschließend wurde die Lösung im Eisbad auf  $0^{\circ}\text{C}$  gekühlt und 90 g kalte Kaliumhydroxidlösung (50 m%) zugegeben. Es wurde bei  $25^{\circ}\text{C}$  dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit etwas Aktivkohle versetzt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert

und am Rotationsverdampfer (500-10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 22,2 g (2-Brombenzyl)dimethylamin (91,9 % der Theorie) erhalten.

### 3. Stufe

(3'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,13 g (7,43 mmol) 3-Methoxybenzolboronsäure, 1,67 g (7,78 mmol) (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,62 g (24,7 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 50 ml Toluol, 20 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 175 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und unter Rühren für 16 Stunden auf 110 °C erhitzt.

Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml einer Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500-10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,12 g Rohbase (118 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V:V) ergab 0,61 g Base, die in 6,0 ml 2-Butanon gelöst und nacheinander mit 25 µl (1,39 mmol) Wasser und 350 µl (2,78 mmol) Chlortrimethylsilan versetzt wurde. Der Ansatz wurde 15 Stunden bei 25°C aufbewahrt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit kleinen Portionen Ether gewaschen und im Ölpumpenvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 0,56 g (27,2 % der Theorie) (3'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 144 °C erhalten.

### Beispiel 2:

(4'-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

0,88 g (5,65 mmol) 4-Chlorbenzolboronsäure, 1,27 g (5,93 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,00 g (18,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 39 ml Toluol, 16

ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 133 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 65 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 65 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am

Rotationsverdampfer (500-10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,30 g Rohbase (93,8 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,61 g Base, die zur weiteren Reinigung per HPLC aufgetrennt wurden.

Trennbedingungen: Fließmittel Acetonitril-Wasser (80:20 (V/V) + 0,5 Vol.-% Isopropylamin), Fluß 10 ml/min, Wellenlänge 254 nm, Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer, 250 x 16 mm, mit Vorsäule). Es wurden 0,31 g Rohbase erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,33 g (20,7 % der Theorie) (4'-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 232 °C erhalten wurden.

Beispiel 3:

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Hydrochlorid

0,70 g (2,52 mmol) des nach Beispiel 1 (3. Stufe) hergestellten (3'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid wurden in 10 ml Wasser gelöst, die Base mit 10 ml Wasser und 2 ml Natronlauge (32 m%) freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. 0,59 g (2,44 mmol) dieser Base wurden mit 55 ml Bromwasserstoffsäure (48 m% in Wasser) für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 145 °C).

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 600 ml Natriumhydrogencarbonatlösung (1 M) gegossen (pH 7-8), dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester

extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 0,61 g Rohbase (109 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether ergab 0,51 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,51 g (79,7 % der Theorie) 2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 180 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 4:

(2'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,00 g (6,58 mmol) 2-Methoxybenzylboronsäure, 1,48 g (6,91 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,32 g (21,9 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 45 ml Toluol, 18 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 160 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 1,62 g Rohbase (102 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:2 (V:V) ergab 0,64 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,31 g (17,1 % der Theorie) (2'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 163 °C erhalten wurden.

Beispiel 5:

(3'-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,00 g (6,39 mmol) 3-Chlorbenzolboronsäure, 1,44 g (6,71 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,26 g (21,3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 44 ml Toluol, 17 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 160 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,49 g Rohbase (94,7 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V:V) ergab 0,62 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon ein Hydrochlorid gefällt wurde. Hieraus wurde mit 10 ml Wasser und 2 ml Natriumhydroxidlösung (32 m%) die Base freigesetzt, dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Die erhaltene Rohbase wurde per HPLC gereinigt.

Trennbedingungen: Fließmittel Acetonitril - Wasser (80:20 (V/V) + 0,5 Vol.-% Isopropylamin), Fluß 10 ml/min, Wellenlänge 254 nm, Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer, 250 x 16 mm, mit Vorsäule). Es wurden 0,32 g Rohbase erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,29 g (16,3 % der Theorie) (3'-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 169 °C erhalten wurden.

Beispiel 6:

#### (2'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,02 g (7,27 mmol) 2-Fluorbenzolboronsäure, 1,63 g (7,63 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,57 g (24,2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 50 ml Toluol, 20 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 172 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 80 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 80 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 1,73 g Rohbase (104 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,13 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,10 g (4,7 % der Theorie) (2'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 184 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 7:

#### (3'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,03 g (7,39 mmol) 3-Fluorbenzolboronsäure, 1,05 g (4,93 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,61 g (24,6 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 50 ml Toluol, 20 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 175 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 80 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 80 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über

wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingengt. Es wurden 1,38 g Rohbase (122 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,57 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,53 g (41,9 % der Theorie) (3'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 183 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 8:

(4'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,00 g (7,15 mmol) 4-Fluorbenzolboronsäure, 1,02 g (4,76 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,52 g (23,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 50 ml Toluol, 20 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 170 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 80 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 80 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingengt. Es wurden 1,21 g Rohbase (111 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,56 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,56 g (44,0 % der Theorie) (4'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 222 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 9:

(3'-Chlor-4'-fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid



1,12 g (6,41 mmol) 3-Chlor-4-fluorbenzolboronsäure, 1,44 g (6,73 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,26 g (21,4 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 44 ml Toluol, 18 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 151 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 70 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 70 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,66 g Rohbase (98,2 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V:V) ergab 0,66 g Base, die per HPLC gereinigt wurde. Trennbedingungen: Fließmittel Acetonitril - Wasser (80:20 (V/V) + 0,5 Vol.-% Isopropylamin), Fluß 10 ml/min, Wellenlänge 254 nm, Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer, 250 x 4,6 mm, mit Vorsäule). Es wurden 0,37 g Rohbase erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,34 g (17,6 % der Theorie) (3'-Chlor-4'-fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 205 °C erhalten wurden.

Beispiel 10:

(3'-Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1. Stufe

2-(2-Brom-phenyl)-ethylamin

10,0 g (51,0 mmol) 2-Bromphenylacetonitril wurden in 80 ml Ether gelöst und zu 5,81 g (153 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 230 ml Ether getropft. Es wurde unter Rühren für drei Stunden zum Rückfluß erhitzt und nach Abkühlung unter kräftigem Rühren langsam 80 ml Kaliumhydroxidlösung (10 m%) zugetropft.

Nach Rühren über Nacht wurde der Überstand abdekantiert, der Rückstand zweimal mit je 100 ml Ether nachgewaschen, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 – 10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 9,48 g 2-(2-Brom-phenyl)-ethylamin (93 % der Theorie) erhalten.

## 2. Stufe

[2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin

9,42 g (47,3 mmol) 2-(2-Bromphenyl)ethylamin wurden in 18 ml (473 mmol) Ameisensäure und 36 ml (473 mmol) Formaldehydlösung (36 m% in Wasser) gelöst und unter Rühren bei Rückfluß für 6 Stunden auf 95 °C erhitzt. Anschließend wurde die Lösung im Eisbad auf 0 °C gekühlt und 61 g kalte Kaliumhydroxidlösung (50 m%) zugegeben. Es wurde bei 25°C dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit etwas Aktivkohle versetzt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 11,3 g leicht verunreinigtes [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin (105 % der Theorie) erhalten.

## 3. Stufe

(3'-Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

2,0 g (13,2 mmol) der nach Beispiel 1 (1. Stufe) hergestellten 3-Methoxybenzolboronsäure, 3,15 g (13,8 mmol) [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin aus Stufe 1 und 4,66 g (43,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 90 ml Toluol, 36 ml Wasser und 18 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 312 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 150 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 150 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen

wurden mit 50 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingengt. Es wurden 3,52 g Rohbase (104 % der Theorie) erhalten, die auf eine 4,5 x 33 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V:V) ergab 2,24 g Base, die per HPLC gereinigt wurde. Trennbedingungen: Fließmittel Acetonitril - Wasser (70:30 (V/V) + 0,05 Vol.-% Isopropylamin), Fluß 10 ml/min, Wellenlänge 254 nm, Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer, 250 x 16 mm, mit Vorsäule). Es wurden 0,96 g Rohbase erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,65 g (3'-Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid (17,3 % der Theorie) mit einem Schmelzpunkt von 143 °C erhalten wurden.

Beispiel 11:

Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin-Hydrochlorid

1. Stufe

2-(Dimethylaminomethyl)benzolboronsäure

23,3 g (109 mmol) des in Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin wurden in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Kältebad (Ethanol/Trockeneis) auf -70°C gekühlt. 78 ml (125 mmol) Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) wurden unter Stickstoff so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -65 °C stieg. Nach 1,5 Stunden Rühren bei -70°C wurden 37 ml Trimethylborat so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg. Nach einer weiteren Stunde Rühren in der Kälte wurde innerhalb von zwei Stunden auf 25°C erwärmt, 350 ml Salzsäure (1 M) zugegeben und 15 Stunden bei 25°C gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz mit 10 ml Natriumhydroxidlösung (32 m%) neutralisiert, mit 3,5 g Natriumcarbonat alkalisch gestellt (pH ca. 9), dreimal mit je 150 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über

wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Auf diese Weise wurden 9,29 g 2-(Dimethylaminomethyl)benzolboronsäure (47,7 % der Theorie) erhalten.

## 2. Stufe

### Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin-Hydrochlorid

1,00 g (5,59 mmol) 2-(Dimethylaminomethyl)benzolboronsäure aus Stufe 1, 1,24 g (5,86 mmol) 4-Brom-2-methylbenzofuran und 1,97 g (18,6 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 38 ml Toluol, 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 132 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,75 g Rohbase (124 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,78 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,64 g (39,5 % der Theorie) Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 217 °C erhalten wurden.

## Beispiel 12:

### 2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd-Hydrochlorid

1,20 g (7,97 mmol) 2-Formylbenzolboronsäure, 1,63 g (7,59 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,68 g (25,3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 52 ml Toluol, 21 ml Wasser und 10 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 180 mg

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 85 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 85 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,87 g Rohbase (98,2 % der Theorie) erhalten. Die Base wurde in 50 ml Ether gelöst, dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 11). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,28 g Rohbase (70,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V:V) ergab 0,42 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,43 g (20,5 % der Theorie) 2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 230 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 13:

(3'-Difluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

0,98 g (5,46 mmol) des nach Beispiel 11 (1. Stufe) hergestellten 2-(Dimethylaminomethyl)benzolboronsäure, 1,19 g (5,73 mmol) 1-Brom-3-difluormethylbenzol und 1,93 g (18,2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 37 ml Toluol, 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 130 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über

wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingengt. Es wurden 1,46 g Rohbase (103 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,79 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,67 g (40,9 % der Theorie) (3'-Difluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 147 °C erhalten wurden.

Beispiel 14:

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-carbaldehyd-Hydrochlorid

1,03 g (6,89 mmol) 3-Formylbenzolboronsäure, 1,40 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,32 g (21,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 45 ml Toluol, 18 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 156 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 75 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 75 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingengt. Es wurden 1,66 g Rohbase (100 % der Theorie) erhalten. Die Base wurde in 50 ml Ether gelöst, dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 11). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingengt. Es wurden 1,08 g Rohbase (68,7 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,40 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser

in 2-Butanon 0,31 g (17,3 % der Theorie) 2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-carbaldehyd-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 185 °C erhalten wurden.

Beispiel 15:

Biphenyl-2-ylmethyldimethylamin-Hydrochlorid

1,01 g (8,30 mmol) Benzolboronsäure, 1,69 g (7,90 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 2,79 g (26,3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 54 ml Toluol, 22 ml Wasser und 11 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 187 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 90 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 90 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,64 g Rohbase (93,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,26 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,28 g (14,2 % der Theorie) Biphenyl-2-ylmethyldimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 189 °C erhalten wurden.

Beispiel 16:

(3',4'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,01 g (5,29 mmol) 3,4-Dichlorbenzolboronsäure, 1,19 g (5,56 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 1,87 g (17,6 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 36 ml Toluol, 15 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 125 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,43 g Rohbase (96,5 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,52 g Base, die zur weiteren Reinigung per HPLC aufgetrennt wurde. Trennbedingungen: Fließmittel Acetonitril-Wasser (90:10 (V/V) + 0,05 Vol.-% Isopropylamin), Fluß 10 ml/min, Wellenlänge 254 nm, Säule Eurogel PRP 100 (Hersteller Knauer, 250 x 16 mm, mit Vorsäule). Es wurden 0,20 g Rohbase erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,19 g (11,4 % der Theorie) (3',4'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 219 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 17:

(3',5'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

0,89 g (4,66 mmol) 3,5-Dichlorbenzolboronsäure, 0,95 g (4,44 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 1,57 g (14,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 30 ml Toluol, 12 ml Wasser und 6 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 106 mg



Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 50 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 50 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20 ml Ether reextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,25 g Rohbase (95,5 % der Theorie) erhalten. Die Base wurde in 50 ml Ether gelöst, dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 11). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,46 g Rohbase (37,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,23 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,20 g (14,9 % der Theorie) (3',5'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 198 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 18:

Dimethyl-(4'-nitro-3'-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid

##### 1. Stufe

Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat

20,2 g (94,2 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin wurden in 350 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Kältebad (Isopropanol/Trockeneis) auf -70°C gekühlt. 68 ml (108 mmol) Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) wurden unter Stickstoff so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg. Nach zwei Stunden Rühren bei -70°C

wurden 32 ml (282 mmol) Trimethylborat ebenfalls so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg. Es wurde innerhalb von 15 Stunden auf 25°C erwärmt und die Lösung am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml n-Hexan aufgenommen, eine Stunde gerührt, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Auf diese Weise wurden 12,0 g Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat (61,5 % der Theorie) erhalten.

## 2. Stufe

Dimethyl-(4'-nitro-3'-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid

1,84 g (8,89 mmol) des nach Stufe 1 hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,20 g (4,44 mmol) 5-Brom-2-nitrobenzotrifluorid und 1,57 g (14,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 30 ml Toluol, 12 ml Wasser und 6 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 105 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 45 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 45 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 17 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 10 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,29 g Rohbase (89,4 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:10 (V:V) ergab 1,05 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,02 g (66,1 % der Theorie) Dimethyl-(4'-nitro-3'-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt oberhalb von 240 °C erhalten wurden.

Beispiel 19:

(3',4'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,01 g (4,87 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,88 g (9,75 mmol) 3,4-Difluorbrombenzol und 1,72 g (16,2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 33 ml Toluol, 13 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 116 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,67 g Rohbase (55,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:10 (V:V) ergab 0,47 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,52 g (37,6 % der Theorie) (3',4'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 222 °C erhalten wurden.

Beispiel 20:

(4'-Fluor-3'-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,02 g (4,91 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 2,38 g (9,81 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzotrifluorid und 1,73 g (16,3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 34 ml Toluol, 14 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter

Stickstoff wurden 117 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,55 g Rohbase (37,5 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:10 (V:V) ergab 0,39 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,37 g (22,8 % der Theorie) (4'-Fluor-3'-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethyl-amin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 180 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 21:

(4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,52 g (4,87 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,08 g (4,88 mmol) 5-Brom-2-chlormethoxybenzol und 1,72 g (16,3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 33 ml Toluol, 13 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 116 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat

getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,26 g Rohbase (93,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:20 (V:V) ergab 0,44 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,46 g (29,9 % der Theorie) (4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 218 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 22:

*N*-(2'-Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid

1,55 g (7,48 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,49 g (4,99 mmol) 4-Brom-2-(trifluormethoxy)acetanilid und 1,76 g (16,6 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 34 ml Toluol, 14 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 118 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,72 g Rohbase (97,6 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:10 (V:V) ergab 0,91 g Base. Aus 0,40 g dieser Base wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,39 g (45,5 % der Theorie) *N*-(2'-Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 182 °C erhalten.

Beispiel 23:

(3'-Isopropoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,51 g (7,31 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,05 g (4,87 mmol) 1-Brom-3-isopropoxybenzol und 1,72 g (16,2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 33 ml Toluol, 13 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 116 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,25 g Rohbase (94,8 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:20 (V:V) ergab 0,65 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,36 g (24,0 % der Theorie) N-(2'-Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid erhalten wurden.

Beispiel 24:

2'-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol-Hydrochlorid

0,89 g (3,49 mmol) der nach Beispiel 10 (2. Stufe) hergestellten Base von (3'-Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid (10) wurden mit 89 ml

Bromwasserstofflösung (48 m% in Wasser) für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 145 °C).

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 1000 ml

Natriumhydrogencarbonatlösung (1 M) gegossen (pH 7-8), viermal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 0,32 g Rohbase (38,5 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,26 g (27,9 % der Theorie) 2'-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 161 °C erhalten wurden.

Beispiel 25:

4-Chlor-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Hydrochlorid

0,59 g (2,15 mmol) der nach Beispiel 21 hergestellten Base von (4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin, Hydrochlorid (21) wurden mit 60 ml Bromwasserstofflösung (48 m% in Wasser) für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 145 °C).

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 140 ml Wasser gegossen und durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von 7 - 8 gebracht, dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 0,55 g Rohbase (98,1 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,56 g (88,0 % der Theorie) 4-Chlor-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 194 °C erhalten wurden.

Beispiel 26:

[2-(1H-Indol-5-yl)benzyl]dimethylamin

4,77 g (23,0 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 3,01 g (15,4 mmol) 5-Bromindol und 5,42 g (51,1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 105 ml Toluol, 42 ml Wasser und 21 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 364 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 100 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 100 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 45 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 20 ml Ether gewaschen und mit 25 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 45 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,23 g Rohbase (58,1 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V:V) ergab 0,33 g (37,6 % der Theorie) [2-(1*H*-Indol-5-yl)benzyl]dimethylamin (37,6 % der Theorie).

#### Beispiel 27:

(4'-Methansulfonylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,59 g (7,69 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,21 g (5,13 mmol) 4-Bromphenylmethylsulfon und 1,81 g (17,1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 35 ml Toluol, 14 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 122 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren



Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,67 g Rohbase (55,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V:V) ergab 0,65 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,62 g (37,2 % der Theorie) (4'-Methansulfonylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 173 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 28:

(2',4'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,69 g (8,17 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzylboronat, 1,23 g (5,44 mmol) 2,4-Dichlorbenzylbromid und 1,92 g (18,1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 37 ml Toluol, 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 129 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 24 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 14 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,62 g Rohbase (40,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,39 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,25 g (15,2 % der Theorie) (2',4'-

Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 170 - 171 °C erhalten wurden.

Beispiel 29:

(2',3'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,97 g (9,53 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,23 g (6,35 mmol) 2,3-Difluorbiphenylbromid und 2,24 g (21,2 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 43 ml Toluol, 17 ml Wasser und 9 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 151 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 70 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 70 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 27 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 16 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,99 g Rohbase (63,2 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,61 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,55 g (34,3 % der Theorie) (2',3'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 214 °C erhalten wurden.

Beispiel 30:

(2',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,86 g (8,98 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,16 g (5,99 mmol) 2,5-Difluorbenzolbromid und 2,11 g (19,9 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 41 ml Toluol, 17 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 142 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 65 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 65 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 26 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 0,66 g Rohbase (44,4 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 0,40 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,36 g (23,4 % der Theorie) (2',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 165 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 31:

##### (2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylbenzyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,71 g (8,24 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,10 g (5,49 mmol) 4-Brom-1,2-(methylenedioxy)benzol und 1,94 g (18,3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 38 ml Toluol, 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 130 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde

dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,46 g Rohbase (104 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 15 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V:V) ergab 1,17 g Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,20 g (74,8 % der Theorie) (2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylbenzyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 181 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 32:

##### 1-[2'-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-yl]ethanon-Hydrochlorid

2,13 g (13,0 mmol) 3-Acetylbenzolboronsäure, 1,98 g (8,68 mmol) des nach Beispiel 10 hergestellten [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin und 3,06 g (28,9 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 60 ml Toluol, 23 ml Wasser und 12 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 206 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 90 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 90 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 35 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 20 ml Ether gewaschen und mit 20 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 2,08 g Rohbase (89,5 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,57 g (59,6 % der

Theorie) 1-[2'-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-yl]ethanon-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 141 °C erhalten wurden.

Beispiel 33:

[2-(3',4'-Dimethoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

2,22 g (12,2 mmol) 3,4-Dimethoxybenzolboronsäure, 1,86 g (8,14 mmol) des nach Beispiel 10 hergestellten [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin und 2,87 g (27,1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 55 ml Toluol, 22 ml Wasser und 11 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 193 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 90 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 90 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 35 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 20 ml Ether gewaschen und mit 20 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 35 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,82 g Rohbase (78,0 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 2,02 g (76,8 % der Theorie) [2-(3',4'-Dimethoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 179 °C erhalten wurden.

Beispiel 34:

[2-(3'-Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid

1. Stufe

Dimethyl-2-(2-dimethylaminoethyl)benzolboronat

19,0 g (83,2 mmol) des nach Beispiel 10 (2. Stufe) hergestellten [2-(2-Bromphenyl)ethyl]dimethylamin wurden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und im Kältebad (Isopropanol/Trockeneis) auf -70°C gekühlt. 60 ml (95,7 mmol) Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) wurden unter Stickstoff so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg. Nach zwei Stunden Rühren bei -70°C wurden 28 ml (250 mmol) Trimethylborat ebenfalls so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -60 °C stieg. Es wurde innerhalb von 15 Stunden auf 25°C erwärmt und die Lösung am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Der Rückstand wurde in 200 ml n-Hexan aufgenommen, eine Stunde gerührt, über eine Schutzgasfritte unter Stickstoff abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) ohne Wärmezufuhr eingeeengt. Auf diese Weise wurden 14,1 g Dimethyl-2-(2-dimethylaminoethyl)benzolboronat (76,5 % der Theorie) erhalten.

## 2. Stufe

[2-(3'-Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid

1,20 g (5,43 mmol) Dimethyl-2-(2-dimethylaminoethyl)benzolboronat aus Stufe 1, 1,75 g (8,14 mmol) 3-Bromisopropoxybenzol und 1,92 g (18,1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 37 ml Toluol, 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 129 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 23 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 14 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,32 g Rohbase (86,0 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,11 g (63,9 % der

Theorie) [2-(3'-Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 164 °C erhalten wurden.

Beispiel 35:

[2-(4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid

1,20 g (5,43 mmol) des nach Beispiel 34 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(2-dimethylaminoethyl)benzolboronat, 1,80 g (8,14 mmol) 5-Brom-2-chloranisol und 1,92 g (18,1 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 37 ml Toluol, 15 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 129 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 23 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 14 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,43 g Rohbase (90,7 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,34 g (75,6 % der Theorie) [2-(4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 227 °C erhalten wurden.

Beispiel 36:

4-Chlor-2'-(2-dimethylaminethyl)biphenyl-3-ol-Hydrochlorid

0,58 g (2,01 mmol) der Base des nach Beispiel 35 hergestellten [2-(4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin-Hydrochlorid wurden mit 58 ml

Bromwasserstofflösung (48 m% in Wasser) für zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 145 °C).

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 700 ml Natriumhydrogencarbonatlösung (1 M) gegossen (pH 7-8), dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingengt. Es wurden 0,54 g Rohbase (98,0 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 0,51 g (93,5 % der Theorie) 4-Chlor-2'-(2-dimethylaminethyl)biphenyl-3-ol-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 164 °C erhalten wurden.

Beispiel 37:

Dimethyl-(3'-nitrobiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid

1,04 g (6,20 mmol) 3-Nitrobenzolboronsäure, 1,21 g (5,64 mmol) des nach Beispiel 1 (2. Stufe) hergestellten (2-Brombenzyl)dimethylamin und 1,99 g (18,8 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 40 ml Toluol, 16 ml Wasser und 8 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 134 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 65 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 65 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 25 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 15 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingengt. Es wurden 714 mg Rohbase (49,3 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 330 mg Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 262 mg (15,9 % der Theorie)



Dimethyl-(3'-nitrobiphenyl-2-ylmethyl)amin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 147 °C erhalten wurden.

Beispiel 38:

4-Amino-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Dihydrochlorid

2,40 g (6,17 mmol) der Base des nach Beispiel 22 hergestellten *N*-(2'-Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid-Hydrochlorid (22) wurden mit 110 ml Bromwasserstoffs  sung (33 m% in Eisessig) für sechs Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 160 °C).

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 1000 ml Ether gegossen und der Überstand abdekantiert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, dreimal mit je 20 ml Ether gewaschen, mit Natriumhydrogencarbonatlösung (1 M) auf pH 7-8 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,94 g Rohbase (130 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 30 cm Säule, gef  llt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/*n*-Hexan 2:1 (V:V) ergab neben 1,72 g weitgehend unveränderten Edukts 178 mg Rohbase, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 177 mg (7,5 % der Theorie) 4-Amino-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol-Dihydrochlorid erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 120 °C zersetzt.

Beispiel 39:

(3',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,71 g (8,26 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat , 1,06 g (5,51 mmol) Brom-3,5-difluorbenzol und 1,94 g (18,3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 38 ml Toluol, 15 ml Wasser und 7,5 ml Ethanol gelöst. Unter

Stickstoff wurden 131 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 60 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 60 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 24 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 25 ml Ether gewaschen und mit 14 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 25 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 1,19 g Rohbase (87,6 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 25 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:3 (V:V) ergab 990 mg Base, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 1,06 g (37,2 % der Theorie) (3',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid erhalten wurden, das sich beim Erhitzen ab 190 °C zersetzt.

Beispiel 40:

(2',5'-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid

1,61 g (7,79 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 1,13 g (5,20 mmol) 2-Brom-1,4-dimethoxy-benzol und 1,83 g (17,3 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 35 ml Toluol, 14 ml Wasser und 7 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 123 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C).

Zur Aufarbeitung wurden 55 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 55 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 22 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 10 ml Ether gewaschen und mit 13 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 20 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat

getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 770 mg Rohbase (61,0 % der Theorie) erhalten, aus der nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 777 mg (49,7 % der Theorie) (2',5'-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 169 °C erhalten wurden

#### Beispiel 41:

##### 2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-ylamin-Dihydrochlorid

6,24 g (30,1 mmol) des nach Beispiel 18 (1. Stufe) hergestellten Dimethyl-2-(dimethylaminomethyl)benzolboronat, 5,14 g (20,1 mmol) 2-Brom-4-trifluormethoxyphenylamin und 7,09 g (66,9 mmol) Natriumcarbonat wurden in einer Mischung aus 140 ml Toluol, 55 ml Wasser und 27 ml Ethanol gelöst. Unter Stickstoff wurden 476 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt (Badtemperatur 110 °C). Zur Aufarbeitung wurden 220 ml Ether zugegeben und dreimal mit je 220 ml Kaliumhydroxidlösung (0,5 M) gewaschen. Die organische Lösung wurde dreimal mit je 90 ml Salzsäure (5 m%) extrahiert, die vereinigten sauren Phasen mit 90 ml Ether gewaschen und mit 52 ml Natronlauge (32 m%) alkalisch gestellt (pH ca. 12). Es wurde dreimal mit je 90 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 - 10 mbar) eingeeengt. Es wurden 3,46 g Rohbase (55,5 % der Theorie) erhalten, die auf eine 4 x 30 cm Säule, gefüllt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether/n-Hexan 1:1 (V:V) ergab 1,73 g Base (27,8 % der Theorie). Aus 316 mg dieser Base wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 389 mg 2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-ylamin-Dihydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 125 °C erhalten wurden.

#### Beispiel 42:

N-(2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-yl)acetamid-  
Hydrochlorid

1,42 g (4,56 mmol) der Base des nach Beispiel 41 hergestellten 2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-ylamins wurden mit 80 ml Bromwasserstoffs  sung (33 m% in Eisessig) 24 Stunden erhitzt (Badtemperatur 140   C).

Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz in 800 ml Ether gegossen und der Überstand abdekantiert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, dreimal mit je 50 ml Ether gewaschen, mit Kaliumhydroxidlösung (1 M) alkalisch gestellt (pH > 12), dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (500 bis 10 mbar) eingeengt. Es wurden 1,94 g Rohbase (130 % der Theorie) erhalten, die auf eine 3 x 30 cm Säule, gef  llt mit Kieselgel, gegeben wurden. Die Elution mit Ether ergab 940 mg Base (85,1 % der Theorie). Aus 303 mg dieser Base wurden nach Beispiel 1 (3. Stufe) mit Chlortrimethylsilan/Wasser in 2-Butanon 274 mg N-(2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-yl)acetamid-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 115   C erhalten wurden.

## Pharmakologische Untersuchungen

### Writhing-Test an der Maus

Die Untersuchung auf analgetische Wirksamkeit wurde im Phenylchinon-induzierten Writhing an der Maus (modifiziert nach I.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240 (1959)) durchgeführt. Dazu wurden männliche NMRI-Mäuse im Gewicht von 25-30 g verwendet. Gruppen von 10 Tieren pro Substanzdosis erhielten 10 Minuten nach intravenöser Gabe der Prüfsubstanzen 0,3 ml/Maus einer 0,02 %igen wäßrigen Lösung von Phenylchinon (Phenylbenzochinon, Fa. Sigma, Deisenhofen; Herstellung der Lösung unter Zusatz von 5 % Ethanol und Aufbewahrung im Wasserbad bei 45 °C) intraperitoneal appliziert. Die Tiere wurden einzeln in Beobachtungskäfige gesetzt. Mittels eines Drucktastenzähler wurde die Anzahl der Schmerz-induzierten Streckbewegungen (sogenannte Writhingreaktionen = Durchdrücken des Körpers mit Abstrecken der Hinterextremitäten) 5 - 20 Minuten nach der Phenylchinon-Gabe ausgezählt. Als Kontrolle wurden Tiere mitgeführt, die nur physiologische Kochsalzlösung erhalten. Alle Substanzen wurden in der Standarddosierung von 10 mg/kg getestet. Die prozentuale Hemmung (%Hemmung) der Writhingreaktion durch eine Substanz wurde nach folgender Formel berechnet:

$$\% \text{ Hemmung} = 100 - \frac{\text{Writhingreaktionen der behandelten Tiere}}{\text{Writhingreaktionen der Kontrolltiere}} * 100$$

Für einige Substanzen wurde aus der dosisabhängigen Abnahme der Writhingreaktionen im Vergleich zu parallel untersuchten Phenylchinon-Kontrollgruppen mittels Regressionsanalyse (Auswerteprogramm Martens

EDV Service, Eckental) die ED<sub>50</sub>-Werte mit 95 % Vertrauensbereich der Writhingreaktion berechnet.

Alle untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle 1: Writhing-Test an der Maus

Beispiel	%Hemmung der Writhingreaktion bei 10 mg/kg intravenös	ED <sub>50</sub> (mg/kg intravenös)
(1)	53	
(2)	89	4,55
(3)	100	0,24
(4)	75	3,95
(5)	68	4,31
(6)	88	4,26
(7)	90	2,55
(8)	67	7,15
(9)	89	2,32
(10)	100	1,70
(11)	74	
(12)	89	1,74
(13)	81	5,30
(14)	100	2,28
(15)	52	3,66
(16)	89	4,59
(17)	90	
(18)	83	
(19)	86	
(20)	83	4,99

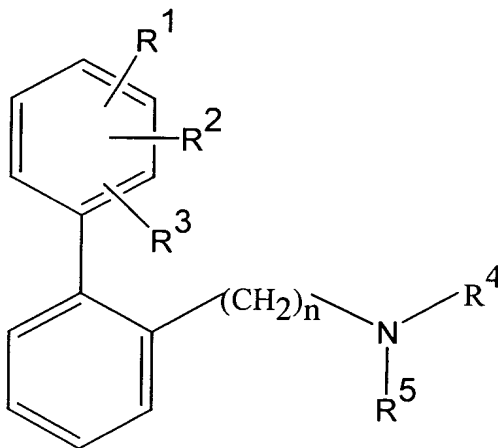
100 3. 1000 10000

(21)	53	6,78
(22)	76	6,05
(23)	97	
(24)	99	2,27
(25)	74	
(26)	100	0,75
(27)	89	
(28)	90	
(29)	83	5,71
(30)	89	
(31)	94	
(32)	98	
(33)	89	
(34)	80	
(35)	88	
(36)	93	
(37)	60	
(38)	65	
(39)	80	
(40)	57	
(41)	56	
(42)	44	

Revised 10 10

Patentansprüche:

1. Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

worin

$n = 1$  oder  $2$  ist,

die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , gleich oder verschieden, für H, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , CHO,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $OR^6$ ,  $NR^6R^7$ , einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl-, einen Acetyl-, einen Acetamidyl-, einen Benzoyl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen

oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen jeweils die Gruppe  $OCH_2O$ ,  $OCH_2CH_2O$ ,  $CH=CHO$ ,  $CH=C(CH_3)O$  oder  $CH=CHNH$  bedeuten,

die Reste  $R^4$ ,  $R^5$ , gleich oder verschieden, für H oder für einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-Rest stehen,



die Reste  $R^6$ ,  $R^7$ , gleich oder verschieden, für H, einen  $C_{1-6}$ -Alkyl-, einen Aryl- oder für einen über eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen,

in Form ihrer Basen und/oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, wobei die Verbindungen

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd,

Biphenyl-2-ylmethyldimethylamin,

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-ol, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

(2',3'-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin, sowie das entsprechende Hydrochlorid und das entsprechende Hydrobromid,

(4'-Methylbiphenyl-2-ylmethyl)-dimethylamin,

(2'-Methylbiphenyl-2-ylmethyl)-dimethylamin,

4-Chlor-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbonitril,

(2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-yl)methanol,

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2,3-diol, sowie das entsprechende Hydrobromid,

[2-(3',4'-Dimethoxybiphenyl-2-yl)ethyl]-dimethylamin, sowie das entsprechende Hydrochlorid,

[2-(2',3'-Dimethoxy-6'-methylbiphenyl-2-yl)ethyl)]-dimethylamin, sowie das entsprechende Hydrobromid,

und

Biphenyl-2-ylethyldimethylamin

ausgenommen sind.

2. Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und/oder  $R^3$  für einen  $C_{1-3}$ -Alkylrest stehen und die übrigen Substituenten sowie n die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
3. Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und/oder  $R^3$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen und die übrigen Substituenten sowie n die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
4. Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $R^4$  und/oder  $R^5$  für einen  $C_{1-3}$ -Alkylrest stehen und die übrigen Substituenten sowie n die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.
5. Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $R^6$  und/oder  $R^7$  für einen  $C_{1-3}$ -Alkylrest stehen und die übrigen Substituenten sowie n die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

6. Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste  $R^6$  und/oder  $R^7$  für einen über eine  $C_{1-3}$ -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl-Rest stehen und die übrigen Substituenten sowie n die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I haben.

7. Substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate gemäß Anspruch 1,

(3'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4'-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

(2'-Methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Chlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4'-Fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Chlor-4'-fluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Methoxybiphenyl-2-ylethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-[2-(2-methylbenzofuran-4-yl)benzyl]amin und das entsprechende Hydrochlorid

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-2-carbaldehyd Hydrochlorid

(3'-Difluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

2'-Dimethylaminomethylbiphenyl-3-carbaldehyd und das entsprechende Hydrochlorid

Biphenyl-2-ylmethyldimethylamin Hydrochlorid

(3',4'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(3',5'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-(4'-nitro-3'-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)-amin und das entsprechende Hydrochlorid

(3',4'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4'-Fluor-3'-trifluormethylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethyl-amin und das entsprechende Hydrochlorid

(4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

*N*-(2'-Dimethylaminomethyl-3-trifluormethoxybiphenyl-4-yl)acetamid und das entsprechende Hydrochlorid

(3'-Isopropoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende und das entsprechende Hydrochlorid

2'-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

4-Chlor-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(1*H*-Indol-5-yl)benzyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(4'-Methansulfonylbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2',4'-Dichlorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2',3'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2-Benzo[1,3]dioxol-5-ylbenzyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

1-[2'-(2-Dimethylaminoethyl)biphenyl-3-yl]ethanon und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(3'-Isopropoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

[2-(4'-Chlor-3'-methoxybiphenyl-2-yl)ethyl]dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

4-Chlor-2'-(2-dimethylaminoethyl)biphenyl-3-ol und das entsprechende Hydrochlorid

Dimethyl-(3'-nitrobiphenyl-2-ylmethyl)amin und das entsprechende Hydrochlorid

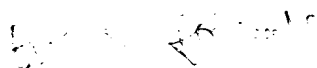
4-Amino-2'-dimethylaminomethylbiphenyl-3-ol und das entsprechende Dihydrochlorid

(3',5'-Difluorbiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

(2',5'-Dimethoxybiphenyl-2-ylmethyl)dimethylamin und das entsprechende Hydrochlorid

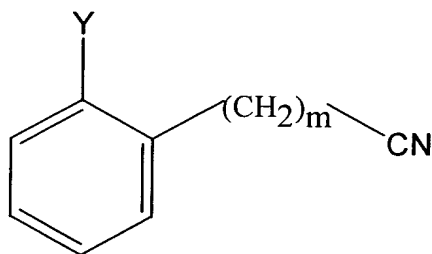
2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-ylamin und das entsprechende Dihydrochlorid

N-(2'-Dimethylaminomethyl-5-trifluormethoxybiphenyl-2-yl)acetamid und das entsprechende Hydrochlorid.



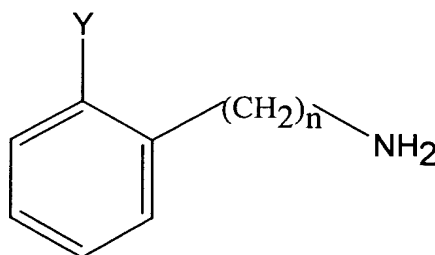
8. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Dimethylaminoalkyl-biphenyl-Derivaten der allgemeinen Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man

die Verbindungen der allgemeinen Formel II



II,

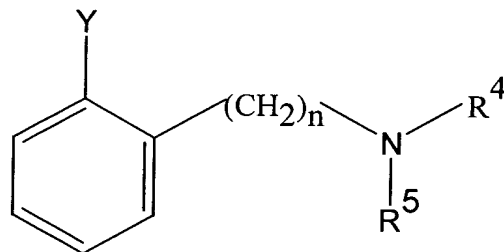
worin Y = Cl, Br oder I und m = 0 oder 1 bedeuten, in Lösung mit einem Reduktionsmittel zu Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin n = 1 oder 2 bedeutet, reduziert



III

und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert,

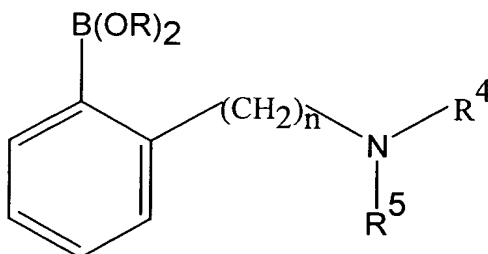
die Verbindungen der allgemeinen Formel III in Gegenwart eines Reduktionsmittels mit aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Aldehyden zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV umsetzt



IV,

worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 haben, und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert,

die Verbindungen der allgemeinen Formel IV durch Halogen-Metallaustausch und anschließende Reaktion mit einem Borsäureester bei einer Temperatur  $\leq 65$  °C zu Verbindungen der allgemeinen Formel V, worin R einen Alkyl-Rest bedeutet, umsetzt

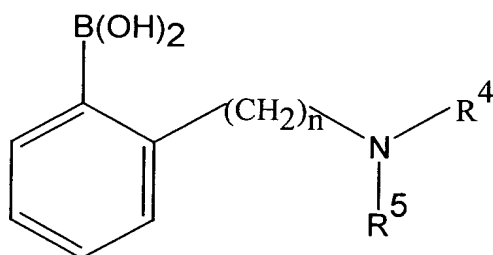


V,



und diese nach üblichen Methoden isoliert und reinigt oder ohne weitere Aufreinigung im folgenden Reaktionsschritt einsetzt,

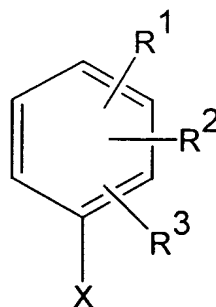
die Verbindungen der allgemeinen Formel V mit wäßrigen Säuren zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI umsetzt



VI

und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert,

die Verbindungen der allgemeinen Formel V oder VI in einer Übergangsmetall-katalysierten Reaktion in einem aliphatischen Ether, einem Kohlenwasserstoff, einem Alkohol, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII

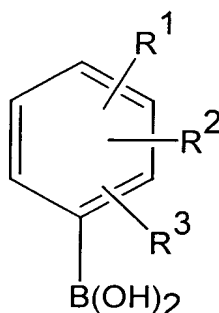


VII,

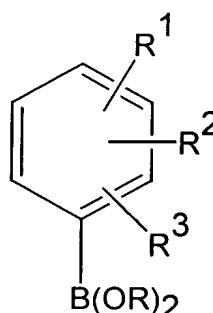
worin  $X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$  oder  $\text{OSO}_2\text{CpF}(2p+1)$  bedeutet und die Reste  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 haben, zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umsetzt

und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert, oder

die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII oder IX



VIII



IX,

worin  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^3$  die Bedeutung gemäß der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 haben, in einer Übergangsmetall-katalysierten Reaktion in einem aliphatischen Ether, einem Kohlenwasserstoff, einem Alkohol, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, Wasser oder Gemischen aus diesen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 20 und 150 °C mit Verbindungen der allgemeinen Formel III oder IV zu Verbindungen der allgemeinen Formel I umsetzt und diese nach üblichen Methoden reinigt und isoliert.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel II mit Lithiumaluminiumhydrid und/oder Diisobutylaluminiumhydrid reduziert.

10. Verfahren gemäß Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel III in Gegenwart von Ameisensäure und/oder Natriumborhydrid mit aliphatischen C<sub>1-6</sub>-Aldehyden umsetzt.
11. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Halogen-Metallaustausch mit Magnesium und/oder Butyllithium durchgeführt wird.
12. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Borsäureester ein Trialkylborat, bevorzugt Trimethylborat ist.
13. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel V mit Salzsäure zu Verbindungen der allgemeinen Formel VI umgesetzt werden.
14. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel V oder VI in einer durch Palladium(0)-Verbindungen und/oder durch Palladium(II)-Salze, bevorzugt durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Bis(dibenzylidenaceton)palladium, elementares Palladium auf Aktivkohle, Palladium(II)chlorid und/oder Palladium(II)acetat katalysierten Reaktion umgesetzt werden.
15. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII oder IX in einer durch Palladium(0)-Verbindungen oder durch Palladium(II)-Salze, bevorzugt durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium, Bis(dibenzylidenaceton)palladium, elementares Palladium auf Aktivkohle,

Palladium(II)chlorid und/oder Palladium(II)acetat katalysierten Reaktion umgesetzt werden.

16. Verfahren gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Übergangsmetall-katalysierte Reaktion in 1,4-Dioxan, Tetrahydrofuran, Toluol, Hexan, Ethanol, Isopropanol, Chloroform, Dichlormethan, Wasser oder Gemischen dieser Lösungsmittel durchgeführt wird.
17. Arzneimittel enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff wenigstens ein substituiertes 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe.
18. Arzneimittel nach Anspruch 17 zur Behandlung/Bekämpfung bei/von Schmerzen, inflammatorischen und allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, kardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie.
19. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
20. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Basen und/oder eines Salzes von physiologisch verträglichen

Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von inflammatorischen Reaktionen.

21. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von allergischen Reaktionen.
22. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.
23. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch.
24. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Gastritis.
25. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diarrhoe.

26. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.
27. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.
28. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
29. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Husten.
30. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von seelischen Erkrankungen.

31. Verwendung wenigstens eines substituierten 2-Dialkylaminoalkyl-biphenyl-Derivates der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 in Form seiner Base und/oder eines Salzes einer physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Epilepsie.

### Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft substituierte 2-Dialkylaminoalkylbiphenyl-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.